

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro / 2021

Casirivimabe/imdevimabe para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. História natural da COVID-19	12
Figura 2. Análise do risco de viés do estudo de Weinreich et al, 2021 (21) pela ferramenta RoB2	28
Figura 3. Esquema representativo do Modelo utilizado para análise da custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para COVID-19.	33
Figura 4. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do REGN-CoV-2.....	40
Figura 5. Data estimada do início da redução de casos de infecções diárias por Covid-19 no Brasil usada no modelo de impacto orçamentário.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	19
Tabela 2. Desfechos chave de eficácia na análise preliminar do ensaio clínico NCT4425629.	20
Tabela 3. Desfechos de segurança na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	21
Tabela 4. Características de base dos pacientes incluídos na fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21).....	24
Tabela 5. Desfechos de eficácia da fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21)	25
Tabela 6. Desfechos de segurança da fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21).....	26
Tabela 7. Desfechos de eficácia do estudo de Razonable et al, 2021) (25)	27
Tabela 8. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para Covid-19.	32
Tabela 9. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.....	36
Tabela 10. Parâmetros utilizados para cálculo do custo dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo.	37
Tabela 11. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento REGNcov-2.	39
Tabela 12. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.	40
Tabela 13. Estimativa dos custos da internação em unidade de tratamento intensivo.	41
Tabela 14. Estimativa mensal do número de pacientes candidatos ao tratamento com casirivimabe/imdevimabe no Brasil.	42
Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, no primeiro ano.	43
Tabela 16. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, a partir do segundo ano de incorporação.....	43
Tabela 17. Estimativa de custos do cenário com uso do Regn-CoV-2, no primeiro ano.....	44
Tabela 18. Estimativa de custos do cenário com uso do Regn-CoV-2, a partir do segundo ano.	44

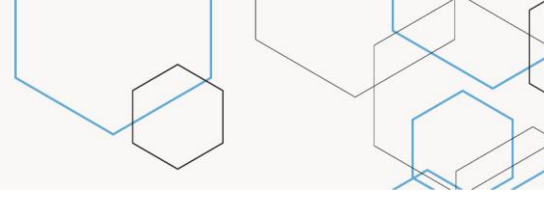


LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19.....	16
Quadro 3. Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.	17
Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	17
Quadro 5. Desfechos de segurança e eficácia considerados na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	19
Quadro 6. Certeza das evidências de acordo com a ferramenta GRADE.....	29



1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença.....	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos	16
6.2 Descrição dos estudos incluídos.....	18
6.3 Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).....	27
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1 Análise de custo-efetividade	32
7.2 Análise de impacto orçamentário	40
8. ACEITABILIDADE.....	44
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	45
10. ASPECTOS ÉTICOS	45
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	45
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
14. REFERÊNCIAS	48



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à 2ª avaliação emergencial da incorporação do casirivimabe/imdevimabe para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco para complicações no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde por solicitação do Grupo Elaborador das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do casirivimabe/imdevimabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Casirivimabe/imdevimabe.

Indicação: pacientes com COVID-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença e até 10 dias desde início dos sintomas.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Introdução: Pacientes com fatores de risco como idade avançada, imunodepressão, obesidade e doenças cardiovasculares têm risco aumentado de internação, intubação e morte. De acordo com dados brasileiros, o risco de morte por COVID-19 aumenta com o número de fatores de risco que o paciente apresenta, sendo igual a 17% em pacientes com 2 fatores de risco e 76% na presença de 8 fatores de risco. Além disso, mesmo aqueles pacientes que sobrevivem a uma internação em terapia intensiva frequentemente enfrentam sequelas e representam alto custo para o sistema público. O coquetel contendo os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 casirivimabe/imdevimabe tem o objetivo de prevenir internações, complicações e morte. É indicado para pacientes com COVID-19 leve a moderada e deve ser aplicado em ambiente hospitalar devido ao risco de anafilaxia. Tem sido documentado maior risco de falha vacinal para idosos e imunodeprimidos.

Pergunta: O medicamento casirivimabe/imdevimabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para pacientes com COVID-19 não hospitalizados que apresentam alto risco de agravamento da doença?

Evidências clínicas: Diferentes ensaios clínicos que visam avaliar o uso do casirivimabe/imdevimabe para o tratamento ou prevenção da COVID-19 estão em andamento. Foi identificado apenas um ensaio clínico de fase 1 a 3 com resultados publicados que atendeu à pergunta de pesquisa. Os resultados da fase 3 deste estudo sugerem que o casirivimabe/imdevimabe é capaz de reduzir o risco de hospitalizações ou óbito entre 705 e 89% quando administrado em pacientes com COVID-19 leve à moderada, não hospitalizados e com alto risco de progressão à doença grave em torno do 3º dia de adoecimento. A qualidade geral da evidência foi considerada moderada.

Avaliação econômica: Dentro de um cenário ideal, o medicamento é dominante para o caso base.

Análise de impacto orçamentário: O número de tratamento por mês foi estimado inicialmente em cerca de 27 mil para cerca de 3.400 ao fim de um ano. O impacto estimado para tratar pacientes idosos ou imunodeficientes (maior risco de falha vacinal), gera uma economia anual estimada em R\$ 804.034.746,80.

Recomendações internacionais: O *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos recomenda o casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam pelo menos um fator de risco para progressão da doença. Também recomendam o medicamento para profilaxia pós-exposição. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o governo australiano recomendam o medicamento para pacientes hospitalizados com doença moderada à grave e com sorologia negativa para SARS-CoV2 de acordo com critérios pré-definidos. A Organização Mundial de Saúde recomenda o tratamento com casirivimabe/imdevimabe tanto para pacientes ambulatoriais com fator de risco para progressão da doença quanto para pacientes hospitalizados soronegativos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Até o envio deste documento, a seção não havia sido finalizada, no entanto, será apresentada na apreciação inicial da matéria.

Considerações finais: Em pacientes com doença leve à moderada casirivimabe/imdevimabe reduz o risco de hospitalização e a duração dos sintomas (certeza moderada) em pacientes que apresentam fatores de risco para agravamento da doença. Cabe destacar, no entanto, que ainda existe uma lacuna quanto à segurança e eficácia do medicamento em indivíduos já vacinados. Existem evidências que a vacina apresenta menor eficácia em imunodeprimidos e idosos. A implementação do tratamento apresenta desafios logísticos já que este deve ser realizado em unidades de saúde. Destaca-se que a empresa ofereceu gratuitamente 4 testes de antígeno para cada tratamento adquirido, facilitando o acesso.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 103ª reunião ordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar



não favorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença. Esta recomendação foi justificada pelas limitações dos estudos publicados, pela curta janela entre o início dos sintomas e a realização de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação da tecnologia na prática clínica. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença

A COVID-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1). Em outubro de 2021, o Brasil atingiu a marca de 400 mil óbitos associados à COVID-19, no entanto, o percentual de vacinados cresce e há desaceleração da transmissão na maioria dos estados da união (2). Em adição à vacinação, as variantes do vírus, em especial a variante P1, têm modificado o cenário epidemiológico com destaque para o aumento do número de internações de pacientes jovens e a rápida evolução dos casos para intubação e ventilação mecânica, embora a causalidade ainda não esteja bem esclarecida. Estudo publicado que analisou uma coorte de cerca de 250 mil brasileiros internados com COVID-19 (3), observou que 84% dos pacientes possuíam alguma comorbidade. A mortalidade geral foi de 38%, chegando a 80% no grupo de pacientes submetidos à ventilação invasiva.

A COVID-19 ocupou na literatura científica posição de inquestionável destaque. Foram publicados 31.697 artigos com a palavra “COVID-19” no título em consulta realizada no Medline em agosto de 2020. Grande parte desta produção inclui estratégias de tratamento experimentais com medicamentos registrados para outras indicações. Isso porque, frente à gravidade dos casos, muitos grupos de pesquisa mobilizaram-se na busca por um tratamento efetivo. A identificação e uso ampliado de um tratamento eficaz pode reduzir a letalidade e complicações, como a insuficiência renal e respiratória, e evitar a lotação de leitos de terapia intensiva, além de reduzir a eliminação viral e transmissão da doença para amigos, familiares e profissionais de saúde (4). É possível encontrar na literatura alguns estudos observacionais de qualidade questionável, no entanto, em paralelo, houve uma produção sem precedentes de ensaios clínicos randomizados que utilizaram diferentes estratégias.

A COVID-19 é uma doença trifásica (figura 1) que inclui as fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune, caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e pode levar a lesões de órgãos-alvo. O tratamento da COVID-19 varia de acordo com a fase da doença e pode ser classificado como profilático, precoce ou tardio (5).

O tratamento dos casos moderados a graves representa um desafio, uma vez que muitos dos pacientes já se encontram em estádios avançados da doença, com ampla destruição tecidual e danos em órgãos-alvo, em que a resposta imune do indivíduo exerce um papel mais relevante do que a presença do vírus por si só. Por outro lado, o tratamento indiscriminado de casos iniciais, apesar dos potenciais benefícios a uma pequena parcelada população que pode evoluir com complicações, pode vir a causar riscos desnecessários aos pacientes. Por isso, é essencial definir as populações que potencialmente poderiam se beneficiar com este tipo de abordagem terapêutica, de forma a garantir que seus os benefícios superem os riscos (6). O uso de tratamentos desnecessários, em especial nos casos de doença leve, expõe os

pacientes a medicamentos potencialmente tóxicos além de representar desperdício de recursos financeiros e de comprometer a infraestrutura logística necessária para garantir o acesso a tratamentos que sejam realmente efetivos.

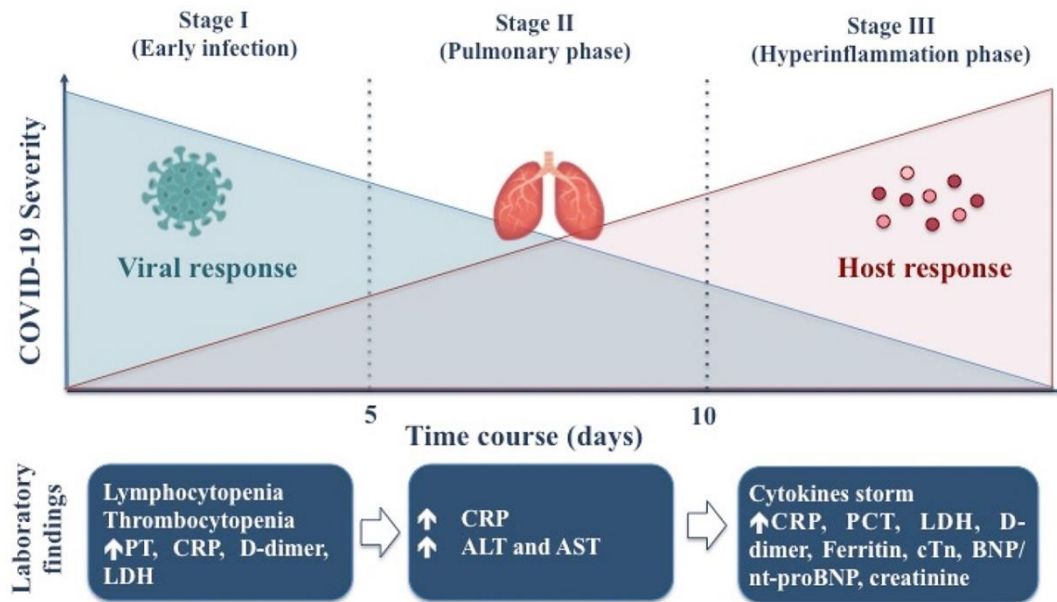


Figura 1. História natural da COVID-19
 Fonte: Reproduzido de Caccio et al (5)

Os tratamentos atualmente empregados no tratamento de pacientes com COVID-19 incluem medicamentos antivirais e imunomoduladores, além de estratégias não farmacológicas. A avaliação da efetividade destas estratégias terapêuticas por meio de estudos observacionais é dificultada por fatores de confundimento, como é o caso de cointervenções, além da heterogeneidade dos cenários de estudo e das características clínicas dos pacientes, como a idade e presença de comorbidades. Um fator adicional que dificulta analisar a efetividade das intervenções é a vacinação prévia dos possíveis tratados com vacinas de diferentes eficácias.

Outro desafio é a escolha dos desfechos a serem avaliados como marcadores de eficácia. O óbito é, certamente, um dos desfechos preferenciais, mas ocorre em número reduzido de pacientes com doença leve. Por isso, seria necessário um grande número destes pacientes a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos neste grupo. Desta forma, muitos estudos concentram-se em pacientes graves, o que é uma desvantagem já que, naturalmente, estes pacientes apresentam menor probabilidade de responderem positivamente aos tratamentos. A necessidade de ventilação mecânica apresenta as mesmas restrições que o óbito como desfecho de escolha. A negatividade da eliminação viral poderia ser um candidato interessante à desfecho substituto, mas sua relevância é questionada uma vez que muitas partículas detectadas por RT-PCR não são infectantes (7,8) e a duração da eliminação viral não tem uma relação direta (9,10) com desfechos duros como morte e duração da ventilação mecânica. Outro ponto da fisiopatogenia da doença de destaque é a possibilidade de ocorrência de amplificação dependente de anticorpos (da sigla em inglês ADE). Resumidamente é um fenômeno que

ocorre quando os anticorpos pré-existent, além de não neutralizarem uma nova infecção pelo mesmo agente, facilitam a invasão viral gerando uma nova infecção com maior gravidade (11).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A presente tecnologia (casirivimabe/imdevimabe) está indicada para pacientes comprovadamente infectados pelo SARS-CoV-2 em estádios iniciais da doença não hospitalizados que apresentam elevado risco de complicações e sem necessidade de uso de oxigênio suplementar. O quadro 1 apresenta as principais características da tecnologia

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	casirivimabe/imdevimabe
Nome comercial	REGN-CoV-2®
Apresentação	Casirivimabe + imdevimabe/ 11,1 ml: solução para diluição para infusão. Cada embalagem contém 2 frascos-ampola, sendo 1 frasco-ampola com 11,1 ml contendo 1.332 mg de casirivimabe (120 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 11,1 ml contendo 1.332 mg de imdevimabe (120 mg/ml).
Detentor do registro	Não está registrado no Brasil, possui autorização de uso emergencial.
Fabricante	Fabricado por: Genentech Inc, Hillsboro, EUA. Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos e pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais) que não necessitam de suplementação de oxigênio, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e que apresentam alto risco de progressão para COVID-19 grave.
Indicação proposta	Adultos com COVID-19 leve à moderada não hospitalizados que apresentam alto risco de agravamento da doença.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de casirivimabe e imdevimabe é 1.200 mg (600 mg casirivimabe + 600 mg de imdevimabe) administrados como uma infusão intravenosa única em ambiente hospitalar.
Patente	Não há patente registrada

Fonte: Bula provisória fornecida pelo demandante.

Contraindicações: Hipersensibilidade a casirivimabe ou imdevimabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula, pacientes com quadro de COVID-19 grave ou que necessitem de suplementação de oxigênio.

Cuidados e Precauções: Deve ser administrado em ambiente hospitalar.

Eventos adversos: eventos adversos graves emergentes do tratamento: distúrbios gastrointestinais (vômito, náusea, obstrução intestinal), distúrbios respiratórios (hipóxia, dispneia, pneumonia), hiperglicemia e hipertensão. Eventos adversos relacionadas à infusão: dor abdominal, arrepios, rubor, náusea, prurido, pirexia, urticaria.

Aspectos regulatórios: Em novembro de 2020, casirivimabe/imdevimabe recebeu autorização de uso emergencial pela agência regulatória americana *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) (12). O uso foi autorizado para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos), com peso corporal ≥ 40 kg, diagnóstico confirmado por testagem direta do SARS-CoV-2, não hospitalizados e com alto risco de progressão para doença grave ou hospitalização. Segundo definição do FDA, o alto risco compreende a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

- Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 35 ;
- Doença renal crônica;
- Diabetes;
- Doença imunossupressora;
- Tratamento atual com medicamentos imunossupressores;
- Idade ≥ 65 anos;
- Idade ≥ 55 anos com doença cardiovascular OU hipertensão OU doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)/outra doença pulmonar crônica;
- Idade de 12 a 17 anos e IMC $\geq 85^{\text{º}}$ percentil para a sua idade e sexo de acordo com os gráficos da CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) OU doença falciforme OU doença cardíaca adquirida/congênita OU distúrbios do neurodesenvolvimento (ex.: paralisia cerebral) OU dependência por alguma tecnologia médica (ex.: traqueostomia, gastrostomia, ventilação de pressão positiva não relacionada à COVID-19) OU asma, via aérea reativa ou outra doença respiratória crônica que requeira uso diário de medicamentos para controle.

Em fevereiro de 2021, a agência regulatória europeia *European Agency Medicine* (EMA) concluiu sua revisão sobre o uso dos anticorpos casirivimabe e imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19. O documento resultante teve por objetivo fornecer um parecer científico que pudesse subsidiar os países da União Europeia em suas decisões sobre autorizar emergencialmente o uso do medicamento antes de seu registro definitivo. De acordo com o parecer, o medicamento pode ser utilizado para o tratamento de pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado que não requerem suplementação de oxigênio e que apresenta, alto risco de agravamento da doença (13).

No Brasil, a Anvisa autorizou o uso emergencial do medicamento em 20 de abril de 2021 (14) para pacientes adultos e pediátricos (idade ≥ 12 anos) com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente que apresentam doença leve à moderada, não necessitam de oxigênio suplementar e com alto risco de progressão para doença grave. O alto risco foi definido por critérios semelhantes aos do FDA. A dose aprovada pela Anvisa é de 1.200 mg (600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe) devendo ser administrada exclusivamente em ambiente hospitalar.

Atualmente, o coquetel de anticorpos possui autorização de uso emergencial em mais de 20 países, incluindo diferentes países Europeus, Índia, Suíça e Canadá e já possui registro de comercialização definitivo no Japão (15). Em outubro de 2021, a agência europeia EMA recebeu a aplicação para autorização de comercialização do casirivimabe/imdevimabe da empresa Roche para as indicações de prevenção e tratamento da COVID-19 (16).

Além disso, alguns países revisaram as autorizações de uso do medicamento. Nos Estados Unidos, o FDA alterou a dose recomendada do medicamento para 1.200 mg (600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe) por via intravenosa ou subcutânea (no caso de impossibilidade da via intravenosa) e incluiu a indicação para uso na profilaxia pós exposição (17). A exemplo dos Estados Unidos, no Reino Unido, o uso do casirivimabe/imdevimabe também está autorizado para profilaxia pós exposição (18)). Já o governo italiano, ampliou a indicação do medicamento para incluir pacientes com COVID-19 de alto risco hospitalizados que não estejam recebendo oxigênio de alto fluxo e que sejam soronegativos para os anticorpos anti-*Spike* IgG do SARS-CoV-2 (19).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento casirivimabe/imdevimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos de fases 2 e 3 concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do casirivimabe/imdevimabe no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. Na segunda etapa foi realizada busca em bases de dados de literatura a fim de identificar publicações sobre os resultados dos ensaios clínicos identificados na etapa 1.

A busca no ClinicalTrials.gov foi realizada com os termos “casirivimab”, “REGN10933”, “imdevimab”, “REGN10987”, “REGN-COV” e “REGEN-COV”. Foram identificados 11 ensaios clínicos de fases 2 e/ou 3, sendo 4 sobre o uso do medicamento para a prevenção da COVID-19, 2 sobre o tratamento de pacientes hospitalizados e 5 sobre o tratamento de pacientes ambulatoriais (Quadro 2). Dentre estes, destaca-se o ensaio pivotal NCT04425629, cujos resultados subsidiaram a solicitação do uso emergencial do medicamento. Este ensaio será descrito juntamente com seus resultados na próxima seção.

Quadro 2. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19

Registro	Fases	Intervenção e comparador	População (N estimado)	Status (término)
<i>Estudos sobre prevenção da COVID-19</i>				
NCT04992273	Fase 2	casirivimabe+imdevimabe SC ou IM vs placebo	pacientes pediátricos com idade <= 12 anos, diagnóstico negativo de COVID-19 (N = 24)	Ativo, ainda não recrutando (novembro 2022)
NCT04852978	Fase 2	casirivimabe+imdevimabe SC ou IV ou IM + vacina Moderna vs vacina Moderna	pacientes adultos com idade >= 18 anos, diagnóstico negativo de COVID-19 (N = 180)	Recrutando (agosto 2022)
NCT05074433	Fase 3	casirivimabe+imdevimabe SC vs placebo	pacientes adultos e pediátricos imunocomprometidos com idade >= 12 anos, diagnóstico negativo de COVID-20 (N = 8.752)	Ativo, ainda não recrutando (junho 2013)
<i>Estudos sobre tratamento de pacientes hospitalizados</i>				
NCT04426695	Fase 2	casirivimabe+imdevimabe IV vs placebo	pacientes adultos com idade >= 18 anos, diagnóstico positivo de COVID-19, hospitalizados (N = 2.252)	Finalizado
NCT04381936 (RECOVERY)	Fase 2, 3	Diferentes intervenções incluindo casirivimabe+imdevimabe IV	pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico positivo de COVID-19, hospitalizados (N = 45.000)	Recrutando (dezembro 2021)
<i>Estudos sobre tratamento de pacientes ambulatoriais</i>				
NCT04840459	Fase 2	casirivimabe+imdevimabe IV vs bamlanivimabe	pacientes adultos e pediátricos com idade >= 12 anos, diagnóstico positivo de COVID-19, não hospitalizados e com alto risco para desenvolvimento de doença grave, (N = 1.000)	Recrutando (janeiro 2022)
NCT04666441	Fase 2	casirivimabe+imdevimabe IV vs placebo	pacientes adultos com idade >= 18 anos, diagnóstico positivo de COVID-19, não hospitalizados, sem fatores de risco, (N = 1.164)	Finalizado
NCT04518410	Fase 2, 3	Diferentes intervenções incluindo casirivimabe+imdevimabe IV	pacientes adultos com idade >= 18 anos, diagnóstico positivo de COVID-19 não hospitalizados (N = 8.797)	Recrutando (dezembro 2023)
NCT04425629	Fase 2, 3	casirivimabe+imdevimabe IV vs placebo	pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, não hospitalizados com idade > 18 anos (coorte 1), idade <=18 anos (coorte 2) ou Grávidas (coorte 3) (N = 10.500)	Recrutando (maio 2022)
NCT04452318	Fase 3	casirivimabe+imdevimabe SC vs placebo	pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico positivo de COVID-19, assintomáticos e contato domiciliar com caso confirmado até 96h (N = 3.303)	Finalizado
NCT04790786	Fase 3	Diferentes intervenções incluindo casirivimabe+imdevimabe IV	pacientes adultos e pediátricos com idade >= 12 anos, diagnóstico positivo de COVID-19, não hospitalizados, e com alto risco para desenvolvimento de doença grave (N = 5.000)	Recrutando (dezembro 2022)

6.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19, foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 3. Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 ou superior, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais com braço comparador.

Quadro 3. Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, com alto risco de agravamento da doença
Intervenção	Casirivimabe/imdevimabe
Comparador	Sem restrição
Desfechos	Sem restrição

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase. A busca foi realizada em 14 de outubro de 2021 e as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 4. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (13) por 2 investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('coronavirus disease 2019'/syn AND ('regn-cov*' OR 'casirivimab' OR 'imdevimab' OR 'regn10987' OR 'regn10933' OR 'regen-cov*')) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	102
Medline (via Pubmed)	("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines"[All Fields] OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy"[All Fields] OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[All Fields] OR "NCOV"[All Fields] OR "2019 NCOV"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "COV"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("casirivimab"[Supplementary Concept] OR "imdevimab"[Supplementary Concept] OR ("REGN-COV-2"[All Fields] OR "casirivimab"[All Fields] OR "imdevimab"[All Fields]) OR ("casirivimab and imdevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "casirivimab and imdevimab drug combination"[All Fields] OR "casirivimab and imdevimab"[All Fields] OR "casirivimab-imdevimab"[All Fields]) OR "REGN-10933"[All Fields] OR "REGN-10987"[All Fields] OR "REGEN-COV"[All Fields] OR "REGEN-COV"[All Fields])	80
Total de referências selecionadas (estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas)		6

Do total de 182 estudos encontrados, 43 foram excluídos por serem duplicatas e 132 por não atenderem à pergunta de pesquisa. Um total de 6 estudos foram selecionados os quais incluíram: 2 ensaios clínicos randomizados (20,21), 3 revisões sistemáticas (22-24) e 1 estudo observacional (25). Os dois ensaios clínicos referem-se ao estudo pivotal da tecnologia (NCT4425629) sendo o primeiro referente aos resultados das fases 1 e 2 (20) e o segundo sobre resultados da fase 3 (21). As revisões sistemáticas não serão detalhadas pois dentre os estudos nelas incluídos, apenas o NCT4425629 atende à pergunta de pesquisa deste parecer.

6.2 Descrição dos estudos incluídos

Estudo pivotal Weinreich et al, 2021 (20,21)

O ensaio clínico randomizado duplo cego NCT04425629 é um estudo adaptativo de fases 1, 2 e 3 controlado por placebo para avaliar o uso do casirivimabe/imdevimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada não hospitalizados. As fases 1 e 2 tiveram por objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade do medicamento, a eficácia virológica (redução da carga viral de SARS-CoV-2) e eficácia clínica (redução da ocorrência de hospitalização ou morte dos pacientes). Já a fase 3 incluiu 3 coortes de pacientes. Na coorte 1 (pacientes adultos ≥ 18 anos), o objetivo primário foi avaliar a eficácia clínica do casirivimabe/imdevimabe na redução da ocorrência de hospitalização ou morte dos pacientes. Já as coortes 2 (pacientes adultos < 18 anos) e 3 (grávidas) tiveram como objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade do medicamento nestas populações.

Resultados das fases 1 e 2

A primeira publicação referente ao ensaio clínico NCT04425629 (20) relata os resultados de uma análise preliminar prevista em protocolo que considerou dados coletados até setembro de 2020 sobre os primeiros 275 pacientes incluídos no estudo, sendo 72 da fase 1 e 203 da fase 2. Os critérios de inclusão de pacientes foram: (i) teste diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 (teste molecular de antígeno validado, usando amostra nasofaríngea, nasal ou salivar, coletada em até 72 horas antes da randomização); (ii) sintomas consistentes com COVID-19 (febre, tosse ou falta de ar, determinado pelo examinador e com início em até sete dias antes da randomização); (iii) manutenção de saturação de oxigênio $\geq 93\%$, respirando em ar ambiente; (iv) sem uso prévio ou atual de medicamentos para o tratamento da doença (ex.: plasma convalescente, corticosteroides sistêmicos) e (v) sem hospitalização prévia ou atual devido à COVID-19.

Neste estudo, os participantes foram randomizados (1:1:1) para receber placebo, casirivimabe/imdevimabe em baixa dose [2,4g (1.200 mg de casirivimabe + 1.200 mg de imdevimabe)], ou alta dose [8,0 g (4.000 mg de casirivimabe + 4.000 mg de imdevimabe)]. Foi realizada sorologia para a detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 preexistentes para todos os participantes, os quais foram classificados como soropositivo e soronegativo. No entanto, este dado não foi considerado na estratificação da randomização. Os desfechos chaves considerados na análise preliminar estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5. Desfechos de segurança e eficácia considerados na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

DESFECHOS DE EFICÁCIA VIROLÓGICA	
Alteração da média ponderada pelo tempo na carga viral (\log_{10} cópias/mililitro)	<ul style="list-style-type: none"> linha de base (dia 1) até o dia 7 RT-PCR de <i>swab</i> nasofaríngeo de participantes soronegativos
DESFECHOS DE EFICÁCIA CLÍNICA	
Proporção de pacientes com ≥ 1 visita com atendimento médico relacionada com COVID-19*	<ul style="list-style-type: none"> Até o dia 29 População total e subgrupo de pacientes soronegativos
DESFECHOS DE SEGURANÇA	
EA que ocorreram ou pioraram durante o período de observação (Fase 1)	<ul style="list-style-type: none"> Grau 3 e 4
EA graves que ocorreram ou pioraram durante o período de observação (Fase 1 e 2)	<ul style="list-style-type: none"> Graves
EA de interesse especial	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade ou reação relacionada à infusão grau 2 ou superior

*Teleconsulta, consultas presenciais ao consultório médico, serviço de urgência ou emergência e hospitalização

Legenda: EA: Evento adverso; RT-PCR: reverse-transcriptase – *polymerase-chain-reaction*

Entre os 275 participantes randomizados, 269 receberam casirivimabe/imdevimabe ou placebo e 252 finalizaram o ensaio. Na linha de base, 228 (83%) participantes receberam diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 no teste de RT-PCR. A mediana do número de dias entre a randomização e o início dos sintomas foi de 3 dias. Dos pacientes randomizados, 16% possuíam RT-PCR negativo ou indeterminado, gerando a necessidade de uma análise modificada (mFAS). Cerca de 45% dos pacientes não possuíam fatores de risco.

Em relação ao status sorológico, 23(45%) eram soropositivos, 113 (41%) soronegativos e 39 (14%) tinham *status* sorológico desconhecido. A idade média dos participantes foi de 44 anos (18-81), sendo que 32% tinham mais de 50 anos e 7% tinham mais de 65 anos. As demais características da linha de base dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

Característica	Casirivimabe/imdevimabe			Placebo (n=93)	Total (n=275)
	Baixa dose (n=92)	Alta dose (n=90)	Total (n=182)		
Idade (Mediana/IQR)	43,0 (33,5–51,0)	44,0 (36,0–53,0)	43,0 (35,0–52,0)	45,0 (34,0–54,0)	44,0 (35,0–52,0)
Sexo masculino (n/%)	46 (50)	38 (42)	84 (46)	50 (54)	134 (49)
Raça (Branco) (n/%)	74 (80)	78 (87)	152 (84)	72 (77)	224 (81)
IMC	30,39 \pm 6,578	30,63 \pm 7,216	30,51 \pm 6,874	29,73 \pm 7,149	30,25 \pm 6,961
Obesidade (n/%)	39 (42)	42 (47)	81 (45)	34 (37)	115 (42)
Anticorpo negativo (n/%)	41 (45)	39 (43)	80 (44)	33 (35)	113 (41)
Tempo médio de início de sintomas	5 (0–7)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)
Pelo menos 1 fator de risco (n/%)	57 (62)	61 (68)	118 (65)	58 (62)	176 (64)

Legenda – IMC: Índice de Massa Corporal; IQR: Intervalo Interquartilico;

Os desfechos de eficácia analisados foram alteração da média ponderada pelo tempo na carga viral (log₁₀ cópias/mililitro) e proporção de pacientes que realizaram mais de um atendimento médico motivado pelo COVID-19, o escolhido foi número de atendimentos médicos, incluindo telemedicina.

A análise de eficácia virológica considerou o subgrupo de pacientes com teste de RT-PCR positivo e sorologia negativa para os anticorpos anti-SARS-CoV-2 na linha de base. Já o desfecho de eficácia clínica foi analisado no total de pacientes (soropositivos e soronegativo) e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado e o placebo. No grupo que utilizou casirivimabe/imdevimabe, 3% (6 de 182) dos pacientes realizaram uma visita médica relacionada à COVID-19, enquanto no grupo placebo esse percentual foi de 6% (6 de 93), uma diferença relativa de 49% (diferença absoluta versus placebo, -3 pontos percentuais; IC95% = -16 a 9). No subgrupo de pacientes soronegativos essa diferença percentual aumenta para 59% em relação ao placebo. Os resultados principais dos desfechos de eficácia estão apresentados na tabela 2

Cabe ressaltar que nenhum teste de hipóteses formal foi realizado nesta fase do estudo e que, de acordo com os autores, alguns funcionários da empresa Regeneron Pharmaceuticals tiveram acesso aos resultados iniciais da pesquisa e tinham conhecimento sobre a alocação dos pacientes. Além disso, não houve controle do erro tipo I nas análises de subgrupo. Portanto, não é possível utilizar os resultados desta análise interina para inferir sobre a eficácia do tratamento.

Tabela 2. Desfechos chave de eficácia na análise preliminar do ensaio clínico NCT4425629.

Desfecho	REGN-COV2 2.400 mg	REGN-COV2 8.000 mg	Combinados	Placebo
Mudança média na carga viral entre os dias 1 e 7				
Todos os pacientes				
Número de pacientes	70	73	143	78
log ₁₀ cópias/ml	-1.60±0.14	-1.90 ±0.14	-1.74±0.11	- 1.34±0.13
IC 95%	-1.87 a -1.32	- 2.18 a -1.62	-1.95 a -1.53	-1.60 a -1.08
Diferença vs. Placebo	- 0.25±0.18	-0.56±0.18	-0.41±0.15	
IC 95%	- 0.60 a 0.10	- 0.91 a -0.21	-0.71 a - 0.10	
Pacientes com sorologia negativa na linha de base				
Número de pacientes	34	35	69	28
log ₁₀ cópias/ml	-1.89±0.18	-1.96±0.18	-1.94±0.13	-1.37±0.20
IC 95%	-2.24 a -1.53	- 2.33 a -1.60	-2.20 a -1.67	-1.76 a -0.98
Diferença vs. Placebo	-0.52±0.26	- 0.60±0.26	- 0.56± 0.23	
IC 95%	-1.04 a 0.00	-1.12 a -0.08	-1.02 a -0.11	
Pacientes com sorologia positiva na linha de base				
Número de pacientes	27	29	56	37
log ₁₀ cópias/ml	-1.24±0.19	-1.63±0.20	-1.45±0.13	-1.24±0.16
IC 95%	-1.61 a - 0.86	- 2.03 a -1.24	-1.71 a -1.18	-1.55 a - 0.93
Diferença vs. Placebo	0.00±0.24	- 0.39±0.25	- 0.21±0.20	

	-0.48 a 0.49	-0.89 a 0.11	-0.62 a 0.20	
IC 95%				
Pacientes com sorologia desconhecida na linha de base				
Número de pacientes	9	9	18	13
log ₁₀ cópias/ml	-0.95±0.56	-1.98±0.60	-1.43±0.44	-1.49±0.63
IC 95%	-2.12 a 0.22	-3.22 a -0.73	-2.34 a -0.51	-2.79 a -0.19
Diferença vs. Placebo				
log ₁₀ cópias/ml	0.54±0.84	-0.49±0.86	0.06±0.76	
IC 95%	-1.20 a 2.28	-2.27 a 1.30	-1.51 a 1.63	
Pelo menos uma visita médica relacionada a COVID-19 até o dia 29				
Todos os pacientes	92	90	182	93
Número de pacientes	3 (3)	3 (3)	6 (3)	6 (6)
Percentual de pacientes	-3	-3	-3	
Diferença vs Placebo	-18 a 11	-18 a 11	-16 a 9	
IC 95%				
Pacientes com sorologia positiva na linha de base				
Número de pacientes	41	39	80	33
Percentual de pacientes	2 (5)	3 (8)	5 (6)	5 (15)
Diferença vs Placebo	-10	-8	-9	
IC 95%	-32 a 13	-30 a 16	-29 a 11	
Pacientes com sorologia negativa na linha de base				
Número de pacientes	37	39	76	47
Percentual de pacientes	1 (3)	0	1 (1)	1 (2)
Diferença vs Placebo	1	-2	-1	
IC 95%	-21 a 22	-23 a 19	-19 a 7	
Pacientes com sorologia desconhecida na linha de base	14	12	26	13
Número de pacientes	0	0	0	0

Desfechos de segurança

Foram incluídos 269 participantes na análise de segurança. Ambas as doses de casirivimabe/imdevimabe foram associadas a poucos eventos adversos, sendo a maioria de baixo grau de toxicidade (Tabela 3).

Tabela 3. Desfechos de segurança na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

Característica n (%)	Casirivimabe/imdevimabe			Placebo (n=93)
	Baixa dose (n=88)	Alta dose (n=88)	Total (n=176)	
Qualquer EA grave	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Qualquer EA de interesse especial	0	2 (2)	2 (1)	2 (2)
Qualquer EA grave de interesse especial	0	0	0	0
Reação relacionada à infusão de grau ≥2 em 4 dias	0	2 (2)	2 (1)	1 (1)
Reação de hipersensibilidade de grau ≥2 em 29 dias	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Eventos adversos que ocorreram ou pioraram durante o período de observação:				
Grau 3 ou 4	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)

Levou a morte	0	0	0	0
Levou a saída do ensaio	0	0	0	0
Levou à interrupção da infusão	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Legenda – EA: evento adverso

Resultados da fase 3

A segunda publicação referente ao ensaio clínico NCT04425629 (21) relata os resultados obtidos na fase 3 do estudo referentes à coorte 1 (pacientes adultos com idade ≥ 18 anos, exceto gestantes, não hospitalizados). Inicialmente, os pacientes foram randomizados na razão 1:1:1 em três grupos: 2.400 mg IV ou 8.000 mg IV de casirivimabe + imdevimabe ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o país e a presença de fatores de risco para doença grave. Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 na linha de base. Porém, baseando-se nos resultados das fases 1 e 2, o protocolo original do estudo sofreu diversas modificações no que se refere à fase 3, sendo as principais:

- Extinção do braço de 8.000 mg IV e inclusão do braço 1.200 mg IV de casirivimabe + imdevimabe a partir de novembro de 2020;
- Extinção do braço placebo a partir de fevereiro de 2021;
- Alteração do desfecho primário para internações relacionadas à COVID-19 ou morte até o 29º dia a partir da randomização;
- Inclusão de dois desfechos secundários chave: percentual de pacientes com pelo menos uma hospitalização relacionada à COVID-19 entre o 4º e 29º dia e tempo até a resolução dos sintomas relacionados à COVID-19
- Duração do estudo ampliada para 170 dias para cada paciente.

Os critérios de seleção de pacientes foram atualizados e passaram a constar como:

Critérios de inclusão:

- 1- Idade ≥ 18 anos e não grávida (coorte 1);
- 2- Idade < 18 anos e não grávida (coorte 2);
- 3- Grávida no momento da randomização (coorte 3);
- 4- Diagnóstico de COVID-19 confirmado em amostra coletada a 72h ou menos e analisada por métodos diagnósticos validados como antígeno de SARS-CoV-2 ou RT-PCR;
- 5- Possuir sintomas consistentes com a COVID-19 iniciados a não mais do que 7 dias;
- 6- Saturação de $O_2 \geq 93\%$ em ar ambiente;
- 7- Pacientes da coorte 1 e 2 devem apresentar pelo menos um fator de risco para agravamento da doença: Idade ≥ 50 anos; obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$); doença cardiovascular (incluindo hipertensão); doença pulmonar crônica (incluindo asma); diabetes mellitus tipos 1 ou 2; doença renal crônica; doença



hepática crônica; imunossuprimidos; condições genéticas; neurológicas ou metabólicas que elevem o risco de doença grave.

Critérios de exclusão:

- 1- Admissão hospitalar prévia relacionada à COVID-19;
- 2- Participação prévia em outros estudos clínicos avaliando o uso de plasma convalescente ou anticorpos monoclonais;
- 3- Uso prévio, atual ou futuro planejado de plasma convalescente, anticorpos monoclonais contra o SARS-CoV-2, corticoides ou outros tratamentos para COVID-19;
- 4- Alergia ou hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula;
- 5- Teste sorológico positivo para COVID-19 positivo conhecido;
- 6- Infecção por Influenza ou outros patógenos respiratórios ativa;
- 7- Uso prévio, atual ou planejado nos 90 dias subsequentes à randomização de qualquer vacina para COVID-19 aprovada ou em investigação.

Para análise da eficácia foram incluídos os pacientes randomizados nos grupos de 1200 mg ou 2400 de casirivimabe/imdevimabe antes ou após as modificações do protocolo e seus respectivos grupos placebo, excetuando-se os pacientes que não apresentavam fatores de risco para agravamento da doença. Um total de 4.180 pacientes apresentando pelo menos um fator de risco para COVID-19 grave foram incluídos na análise. Destes, 2.091 receberam uma dose única de 1.200 mg ou 2.400 mg IV de casirivimabe + imdevimabe (1.355 e 736 pacientes, respectivamente) e 2.089 pacientes receberam placebo. O tempo médio de seguimento foi de 45 dias e 96,6% dos pacientes foram acompanhados por mais de 28 dias. A tabela 4 apresenta as características de base dos pacientes:

Tabela 4. Características de base dos pacientes incluídos na fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21)

Característica	REGEN-COV 2400 mg (N = 1355)	Placebo 2400 mg (N = 1341)	REGEN-COV 1200 mg (N = 736)	Placebo 1200 mg (N = 748)
Mediana da idade (IQR) — anos	50,0 (39,0–60,0)	50,0 (37,0–58,0)	48,5 (37,0–57,5)	48,0 (35,0–57,0)
Sexo masculino— no. (%)	656 (48,4)	633 (47,2)	364 (49,5)	352 (47,1)
Raça — no. (%)				
Branco	1161 (85,7)	1136 (84,7)	595 (80,8)	611 (81,7)
Preto	67 (4,9)	66 (4,9)	38 (5,2)	38 (5,1)
Asiático	52 (3,8)	56 (4,2)	38 (5,2)	36 (4,8)
Hispanico ou latino	464 (34,2)	471 (35,1)	312 (42,4)	295 (39,4)
Nativo americano	19 (1,4)	13 (1,0)	17 (2,3)	10 (1,3)
Desconhecido	28 (2,1)	43 (3,2)	36 (4,9)	37 (4,9)
Não reportado	24 (1,8)	26 (1,9)	10 (1,4)	15 (2,0)
Índice de massa corporal	31,09±6,33	31,19±6,63	31,54±7,31	31,07±6,46
Obesidade — no. (%)	787 (58,1)	772 (57,6)	410 (55,7)	427 (57,1)
Carga viral (swab nasal)				
No. de pacientes	1353	1333	734	744
Média carga Viral — log ₁₀ copies/ml (±DP)	7,01 (2,6–10,0)	6,95 (2,6–10,2)	6,92 (2,6–10,5)	6,85 (2,6–10,2)
Proteína C reativa plasmática				
No. of pacientes	1242	1243	713	724
Nível médio — mg/litro (±DP)	4,615 (0,11–354,16)	4,940 (0,10–242,73)	4,910 (0,11–238,53)	4,865 (0,16–227,45)
Sorologia — no. (%)				
Negativa	940 (69,4)	930 (69,4)	500 (67,9)	519 (69,4)
Positiva	323 (23,8)	297 (22,1)	177 (24,0)	164 (21,9)
Outra	92 (6,8)	114 (8,5)	59 (8,0)	65 (8,7)
Mediana do numero de dias desde o inicio dos sintomas até a randomização	3,0 (2–5)	3,0 (2–5)	3,0 (2–5)	3,0 (2–4)

Desfechos de eficácia

Foram observados 18 eventos de hospitalização ou morte entre os 1.355 pacientes que receberam a dose de 2400 mg de casirivimabe/imdevimabe (1,3%) e em 62 dos 1.341 pacientes que receberam o placebo relativo à dose de 2400 mg (4,6%), o que representou uma redução do risco relativo igual a 71,3% (IC95% 51,7 a 82,9; p-valor <0,001). Já dentre os 736 pacientes que receberam a dose de 1.200 mg de casirivimabe/imdevimabe, foram observados 7 eventos de hospitalização ou morte (1,0%) e dentre os 748 pacientes no grupo placebo foram observadas 24 ocorrências (3,2%) resultando em uma redução de risco relativo de 70,4% (IC95% 31,6 a 87,1; p-valor = 0,002). Ocorreram de 5 mortes, 1 no grupo da dose de 2.400 mg, 1 no grupo 1.200 mg e 3 no grupo placebo. Também foram realizadas análises de subgrupo sobre este desfecho, observando-se redução do risco relativo de hospitalização ou morte em relação ao placebo nos subgrupos de pacientes com carga viral basal > 10⁶ cópias/ml e sorologia negativa para COVID-19 em ambas as doses do coquetel de anticorpos. O tempo médio até a resolução dos sintomas foi 4 dias menor no grupo de intervenção comparativamente ao placebo. Os resultados dos desfechos de eficácia são apresentados na tabela 5:

Tabela 5. Desfechos de eficácia da fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21)

Comparações	Efeito do tratamento	Redução do risco relativo % (IC95%)	P -valor
Pacientes com ≥1 hospitalização relacionada à Covid-19 ou morte por qualquer causa até o dia 29 — no./total no. (%)			
2400 mg vs. placebo	18/1355 (1,3) vs, 62/1341 (4,6)	71,3 (51,7–82,9)	<0,001
1200 mg vs. placebo	7/736 (1,0) vs, 24/748 (3,2)	70,4 (31,6–87,1)	0,002
Pacientes com carga viral basal >10 ⁶ cópias/ml, 2400 mg vs. placebo	13/924 (1,4) vs, 55/876 (6,3)	77,6 (59,3–87,7)	<0,001
Pacientes com sorologia negativa no início do tratamento, 2400 mg vs. placebo	12/940 (1,3) vs, 49/930 (5,3)	75,8 (54,7–87,0)	<0,001
Pacientes com carga viral basal >10 ⁶ cópias/ml, 1200 mg vs. placebo	6/482 (1,2) vs, 20/471 (4,2)	70,7 (27,6–88,1)	0,005
Pacientes com sorologia negativa no início do tratamento, 1200 mg vs. placebo	3/500 (0,6) vs, 18/519 (3,5)	82,7 (41,6–94,9)	0,001
Pacientes com ≥1 hospitalização relacionada à Covid-19 ou morte por qualquer causa entre os dias 4 e 29 — no./total no. (%)			
2400 mg vs. placebo	5/1351 (0,4) vs, 46/1340 (3,4)	89,2 (73,0–95,7)	<0,001
1200 mg vs. placebo	5/735 (0,7) vs, 18/748 (2,4)	71,7 (24,3–89,4)	0,01
Mediana do tempo para resolução de sintomas — dias			
2400 mg vs. placebo	10 vs. 14;		<0,001
1200 mg vs. placebo	10 vs. 14;		<0,001

Desfechos de segurança

A incidência de eventos adversos graves foi maior no grupo placebo (4%) comparativamente aos grupos tratados com casirivimabe + imdevimabe (1,1 a 1,7%). Foram observados 5 eventos adversos que levaram ao óbito dos pacientes no grupo placebo, 2 nos grupos tratados com as doses de 1.200 e 2.400 mg. A maioria dos eventos adversos foram considerados como sendo relacionados à doença e não ao medicamento. Poucos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados à infusão (1 no grupo da dose de 2.400 mg) ou reações de hipersensibilidade (1 paciente no grupo placebo e 1 paciente no grupo com dose de 2.400 mg). Não foram observadas diferenças significativas no perfil de segurança dentre as diferentes doses de casirivimabe + imdevimabe. A tabela 6 apresenta os principais resultados de segurança:

Tabela 6. Desfechos de segurança da fase 3 do estudo de Weinreich et al, 2001 (21)

Evento	REGEN-COV 1200 mg (N = 827)	REGEN-COV 2400 mg (N = 1849)	REGEN-COV 8000 mg (N = 1012)	Placebo (N = 1843)	Total (N = 5531)
Evento adverso grave que ocorreu ou piorou durante o período de observação					
Qualquer evento adverso grave	9 (1,1)	24 (1,3)	17 (1,7)	74 (4,0)	124 (2,2)
Qualquer evento adverso grave de interesse especial	1 (0,1)	1 (<0,1)	1 (0,1)	6 (0,3)	9 (0,2)
Eventos adversos de interesse especial que ocorreram ou pioraram durante o período de observação					
Grade ≥2 (relacionado à infusão até o dia 4)	2 (0,2)	1 (<0,1)	3 (0,3)	0	6 (0,1)
Grade ≥2 (reação hipersensibilidade até o dia 29)	0	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Eventos que demandaram atendimento médico no hospital					
Related to Covid-19	15 (1,8)	20 (1,1)	11 (1,1)	47 (2,6)	93 (1,7)
Not related to Covid-19	0	7 (0,4)	0	5 (0,3)	12 (0,2)
Eventos adversos que ocorreram ou pioraram durante o período de observação					
Qualquer evento	59 (7,1)	142 (7,7)	85 (8,4)	189 (10,3)	475 (8,6)
Grade 3 ou grade 4	11 (1,3)	18 (1,0)	15 (1,5)	62 (3,4)	106 (1,9)
Evento que resultou em morte	1 (0,1)	1 (<0,1)	0	5 (0,3)	7 (0,1)
Evento que resultou na exclusão do ensaio	0	1 (<0,1)	2 (0,2)	1 (<0,1)	4 (<0,1)
Evento que levou à interrupção da infusão	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0	2 (<0,1)

Estudo Observacional (Razonable et al, 2021) (25)

Este é um estudo de coorte retrospectivo cujo objetivo foi avaliar os desfechos clínicos da utilização do casirivimabe/imdevimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 que incluiu pacientes tratados e seus respectivos controles pareados. Os pacientes foram recrutados em diferentes unidades da Mayo Clinic nos Estados Unidos entre dezembro de 2020 e abril de 2021 e incluíram apenas pacientes com doença leve à moderada considerados de alto risco para progressão à doença grave.

A seleção dos pacientes foi realizada por uma equipe multidisciplinar a partir da análise de registros médicos internos bem como pacientes externos referenciados. Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade ≥ 18 anos, com doença leve a moderada, com sintomas iniciados a no máximo 10 dias e que apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade ≥ 65 anos, índice de massa corporal ≥ 35 kg/m², diabetes mellitus, doença crônica renal, em uso de medicamentos imunossupressores ou pacientes imunocomprometidos. Pacientes com idade ≥ 55 anos poderiam ser selecionados desde que apresentassem hipertensão, doença cardiovascular ou doença pulmonar. Para seleção dos controles pareados foi utilizado método *Propensity Score Matching* e regressão logística a fim de prever em qual grupo (tratamento ou controle) os O tratamento consistiu na administração de dose única intravenosa de 2.400 mg (1.200 mg casirivimabe + 1.200 mg imdevimabe). O desfecho clínico primário foi a taxa de hospitalização e os secundários internação em UTI e morte avaliados em diferentes momentos até o 28º após a infusão do medicamento. O delineamento do estudo atendeu aos critérios da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

De um total de 28.442 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos nas clínicas no período de estudo, 1.392 foram selecionados (696 no grupo tratamento e 696 no grupo controle). O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 2,61 dias (mediana de 2 dias), as características demográficas e clínicas foram balanceadas entre os grupos conforme apresentado na tabela 7.

A taxa de hospitalização por qualquer causa foi menor no grupo tratado nos dias 14 (1.3% vs 3.3%; diferença absoluta 2.0%; IC 95%: 0.50 - 3.7%), dia 21 (1.3% vs 4.2%; diferença absoluta: 2.9%; IC 95%: 1.2% - 4.7%) e dia 28 (1.6% vs 4.8%; diferença absoluta: 3.2%; IC 95%: 1.4 - 5.1%). Não houve diferença estatística significativa para internação em UTI. Ocorreram 5 óbitos, um de paciente que recebeu o medicamento e 4 do grupo controle. Um total de 7 pacientes reportam eventos adversos leves (Grau 1) como dor de cabeça, náusea, falta de ar e dor no peito. Não foram reportados eventos adversos graves ou anafilaxia.

Tabela 7. Desfechos de eficácia do estudo de Razonable et al, 2021) (25)

Característica	REGEN-COV 2400 mg N = 696	Controle N = 696
Idade (mediana, IIQ)	63 (52 - 71)	63 (52 - 71)
Menos de 65 anos	378 (54,3%)	386 (55,5%)
Entre 65-75 anos	208 (29,9%)	195 (28%)
Mais de 75	110 (15,8%)	115 (16,5%)
Sexo feminino	356(51,1%)	375 (53,9%)
Branco/caucasiano	645 (92,7%)	646 (92,8%)
Sobrepeso (IMC 25 - 30 Kg/m ²)	145 (20,8%)	147 (21,1%)
Obeso (IMC > 30 Kg/m ²)	340 (48,9%)	347 (49,9%)
Hipertensão	363 (52,2%)	365 (52,4%)
Doença crônica pulmonar	151 (21,7%)	135 (19,4%)
Diabetes Mellitus	164 (23,6%)	130 (18,7%)
Câncer	109 (15,7%)	90 (12,9%)
Doença vascular periférica	92 (13,2%)	93 (13,4%)
Doença renal	80 (11,5%)	79 (11,4%)
Doença hepática	65 (9,3%)	53 (7,6%)
Insuficiência cardíaca congestiva	53 (7,6%)	37 (5,3%)
Doença vascular cerebral	44 (6,3%)	31 (4,5%)
Infarto do miocárdio	35 (5%)	28 (4%)
Doença do tecido conjuntivo	20 (2,9%)	12 (1,7%)
Úlcera péptica	7 (1%)	10 (1,4%)
Paraplegia/Hemiplegia	5 (0,7%)	3 (0,4%)
Demência	3 (0,4%)	1 (0,1%)
HIV/AIDS	44 (6,3%)	44 (6,3%)

6.3 Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

A qualidade da evidência compreendeu a avaliação de risco de viés com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB2) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE.

Tendo em vista as limitações da análise interina dos resultados das fases 1 e 2 apontadas anteriormente, apenas os resultados referentes à fase 3 (coorte 1) do ensaio clínico de NCT04425629 (21) foram avaliados. O risco de viés do estudo foi classificado na categoria “Algumas preocupações” em três domínios da ferramenta RoB2 (Figura 2). A informação sobre os procedimentos adotados para garantir o sigilo de alocação é incompleta. Além disso, apesar do protocolo prever análise por intenção de tratar, um significativo número de pacientes não foi incluído nas análises de eficácia, a saber: 174 de 1.529 pacientes designados para o braço 2400 mg de casirivimabe/imdevimabe, 102 de 838 pacientes designados para o braço de 1.200 mg e 159 de 1.500 pacientes designados para o grupo placebo. De fato, não foi possível aos pareceristas externos reconstituir o fluxo de pacientes no estudo de acordo com o fluxograma apresentado pelos autores e identificar quais pacientes foram incluídos nos grupos de análise. Outros aspectos que geram preocupação é o fato de que os pacientes sem fator de risco, inicialmente randomizados entre os braços do estudo, foram excluídos das análises após modificações no protocolo do estudo.

<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
casirivimabe/imdevimab	placebo	hospitalização ou morte	!	+	!	+	!	!	 Baixo risco  Algumas preocupações  Alto risco
									D1 Processo de randomização
									D2 Desvios das intervenções pretendidas
									D3 Dados faltantes
									D4 Medida do desfecho
									D5 Seleção dos resultados relatados

Figura 2. Análise do risco de viés do estudo de Weinreich et al, 2021 (21) pela ferramenta RoB2

Não obstante, pacientes randomizados antes e após modificações no protocolo de pesquisa, que incluíram alterações nos critérios de inclusão e exclusão de pacientes, foram reunidos em um só grupo para fins das análises de eficácia, o que ocorreu tanto no braço que recebeu a dose de 2.400 mg de casirivimabe/imdevimabe quanto no grupo placebo. Diferentes análises de subgrupo foram realizadas, porém ajustes de multiplicidade foram implementados a fim de garantir o controle do tipo I.

A qualidade geral da evidência foi classificada como moderada devido à imprecisão resultante de um pequeno número de eventos e intervalos de confiança amplos (Quadro 6).

Quadro 6. Certeza das evidências de acordo com a ferramenta GRADE.

Pergunta: Casirivimabe/imdevimabe 1.200 mg comparado o placebo para COVID-19.

Nº estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Confiança
						casirivimabe/ imdevimabe 1200 mg	Placebo	Risco Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Desfecho: Hospitalização ou morte (seguimento 28 dias)										
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	7/736 (1.0%)	24/748 (3.2%)	RR 0.2964 (0.1285 para 0.6837)	23 menos por 1.000 (de 28 menos para 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de confiança; RR: Risk ratio

a. Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo.

Pergunta: Casirivimabe/imdevimabe 2.400 mg comparado o placebo para COVID-19.

Nº estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Efeito		Confiança
						casirivimabe/ imdevimabe 1200 mg	Placebo	Risco Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Desfecho: Hospitalização ou morte (seguimento 28 dias)										
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	18/1355 (1.3%)	62/1341 (4.6%)	RR 0.2791 (0.1660 para 0.4691)	33 menos por 1.000 (de 39 menos para 25 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de confiança; RR: Risk ratio

a. Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências disponíveis sugerem que a combinação de anticorpos casirivimabe/imdevimabe provavelmente reduz a hospitalização de pacientes com doença leve a moderada não vacinados e que apresentam pelo menos um fator de risco para progressão à doença grave. A redução relativa de risco representa menos 29 hospitalizações a cada 1.000 pacientes e o medicamento parece reduzir em cerca de 4 dias o tempo para resolução dos sintomas.

Os efeitos indesejáveis são raros, porém a janela de infusão do medicamento é curta. O coquetel casirivimabe/imdevimabe, pode estar associado à piora nos desfechos clínicos, por mecanismos ainda desconhecidos, quando administrados em pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de suplementação de oxigênio de alto

fluxo ou ventilação mecânica. A doença COVID-19 se caracteriza por uma rápida evolução e, em questão de horas, um paciente que não necessitava de suplementação de oxigênio pode se tornar um paciente crítico. Estas ocorrências são imprevisíveis e podem aumentar o risco do uso do medicamento nestes pacientes. Apesar da autorização de uso emergencial prever que o medicamento pode ser utilizado até o 10º dia do início dos sintomas, no ensaio clínico pivotal (21) este prazo foi de até 7 dias com mediana de 4 dias. Desta forma, em teoria, o medicamento deveria ser oferecido o mais rapidamente possível, idealmente até o 5º dia do início dos sintomas, reduzindo-se, assim, o risco de aplicação em pacientes já evoluindo para fase inflamatória.

A demora na confirmação diagnóstica da doença é um desafio adicional frente à janela terapêutica estreita do medicamento. Sabe-se que resultados do teste de RT-PCR para detecção viral podem demorar até 20 dias para estarem disponíveis. Além disso, a oferta de testes rápidos para detecção de antígenos do SARS-CoV-2 é limitada. Destaca-se que a empresa ofereceu gratuitamente 4 testes de antígeno para cada tratamento adquirido.

De acordo com dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), o número de atendimentos de pacientes com COVID-19 na rede básica de saúde no Brasil sofreu um decréscimo de cerca de 70 vezes entre março e junho de 2021. Esta redução pode, pelo menos em parte, ser explicada pelo avanço da vacinação no país que se espera seja capaz de controlar a pandemia e, desta forma, reduzir a população elegível ao tratamento com casirivimabe/imdevimabe.

No entanto, diferentes estudos sugerem que a eficácia das vacinas varia de acordo com características individuais, em especial a idade. Um estudo brasileiro que avaliou cerca de 75 milhões de pessoas vacinadas com os principais imunizantes disponíveis no país (Fiocruz e CoronaVac), mostrou que a efetividade das vacinas é inversamente proporcional à idade em indivíduos a partir de 60 anos. No caso da Coronavac, a efetividade contra novas infecções, hospitalização ou morte reduz-se a cerca de 33% na faixa etária de 90 anos (30). Já o estudo de Taquet *et al* (2021), mostrou que em indivíduos jovens vacinados infectados pelo SARS-CoV-2, a vacina foi capaz de prevenir sequelas da infecção, porém o mesmo não foi observado em pacientes com idade superior a 60 anos (31). Análises recentes do Ministério da Saúde identificaram uma queda progressiva da proteção da vacina em idosos acima de 70 anos, especialmente aqueles com idade superior a 80 anos. Além disso, nas últimas semanas epidemiológicas foi observado um aumento na incidência de COVID-19 grave nesta população, o que corrobora a hipótese de diminuição da resposta imune após a segunda dose da vacina nesses indivíduos (32)

Novas variantes, como a delta, e o tempo após a vacinação também desafiam a efetividade das vacinas. Estudo realizado na Inglaterra demonstrou que apesar de serem eficazes contra esta variante, a imunidade proporcionada pelas vacinas BNT162b2 (Pfizer) e ChAdOx1 (Astra Zeneca) decai a cada mês após a segunda dose da vacina (33). Por exemplo, a efetividade da vacina BNT162b2 (Pfizer) contra infecções sintomáticas decresceu de 93% para 78% após 90 dias da segunda dose em indivíduos com idade entre 18 e 64 anos. Estudos *in vitro* e em animais demonstram que o casirivimabe/imdevimabe além de manter a eficácia para as variantes identificadas até o momento, tem o potencial



suprimir a emergência de novas variantes de preocupação. Recentemente o estudo observacional publicado por Razonable et al (34), verificou que o uso do carisivimabe/imdevimabe em indivíduos previamente vacinados que foram infectados pelo SARS-CoV-2 foi associado com a redução significativa do risco de hospitalização (OR 0,227; IC95% 0,128 a 0,403). Este efeito foi ainda mais pronunciado em indivíduos com alto risco de complicações. Enquanto em pacientes de baixo risco o número necessário para tratar (NNT) foi 225, dentre pacientes com alto risco, o NNT reduziu-se para 4.

Outro grupo que apresenta evidências de menor proteção com a vacinação são os indivíduos com alto grau de imunossupressão, em que se incluem pacientes (32):

- com imunodeficiência primária grave;
- em quimioterapia para câncer;
- transplantados de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas (TCTH);
- em uso de drogas imunossupressoras;
- vivendo com HIV/Aids com $CD4 < 200$ céls/ mm^3 .
- em uso de corticóides em doses ≥ 20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por ≥ 14 dias.
- em uso de drogas modificadoras da resposta imune.
- em hemodiálise.
- com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (reumatológicas, auto inflamatórias, doenças intestinais inflamatórias).

Evidências demonstram redução da resposta imune em indivíduos com diversas causas de imunossupressão (35, 36), pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (37), diálise (38-45), pacientes com câncer (46), em uso de rituximabe (47, 48), transplantados (49-51), portadores de leucemia e outras doenças hematológicas (52-54).

Neste contexto é possível inferir que a disponibilidade de um tratamento para pacientes ambulatoriais, em especial, indivíduos com idades mais avançadas e com fatores de risco, possa ser benéfico na prevenção de hospitalizações e óbitos. No entanto questões logísticas relativas à disponibilidade de locais para realizar a infusão venosa do medicamento e a demora no diagnóstico da doença poderiam dificultar o acesso ao medicamento.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge®. Um modelo de microssimulação com dados individuais com seis estados de transição foi construído baseado nas informações do SIVEP-GRIPE (Tabela 8). Foram considerados ciclos diários em que os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado.

É importante destacar que o modelo se baseou no pressuposto que todos que necessitem de UTI terão acesso, gerando custos no braço comparador maiores do que os reais. A equipe considerou antiético estimar custos de mortes em residência ou em unidades pré-hospitalares. Outro pressuposto importante foi o ajuste da tabela SIGTAP por um fator de 2,8 conforme interpretação pela equipe do documento Contas do SUS na Perspectiva da Contabilidade Internacional (52).

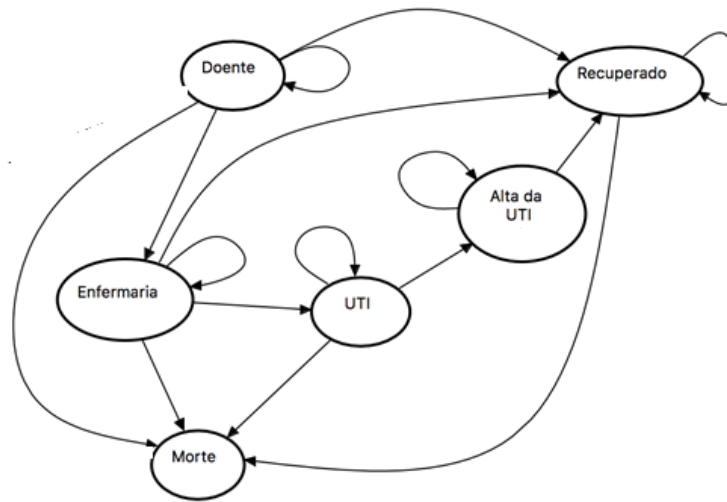
Optou-se por trabalhar com dados agregados, com tabelas estratificadas apenas pela idade.

Na tabela 8 são apresentados os estados de transição do modelo, e respectivas descrições, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado.

Tabela 8. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para Covid-19.

Estados de Transição	Descrição	Possíveis transições
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	- Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	- Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado - CTI - Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	- CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	- Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado - Morte
Morte	Óbito	- Morte

Figura 3. Esquema representativo do Modelo utilizado para análise da custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para COVID-19.



Fonte de dados

Os dados utilizados neste modelo foram obtidos a partir de quatro fontes diferentes:

- 1- Dados sobre pacientes com COVID-19 em tratamento ambulatorial: Sistema de informações e-SUS, a partir dos arquivos das notificações de síndrome gripal;
- 2- Dados sobre pacientes internados: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), a partir dos arquivos da base de síndrome respiratória aguda grave;
- 3- Dados sobre mortalidade geral: Sistema de informações sobre mortalidade (SIM/SUS).
- 4 - Dados sobre o tamanho da população brasileira: IBGE

Todos os dados foram obtidos no dia 09/12/2020 em seus formatos originais e assim arquivados para serem analisados. Foram selecionados os casos de COVID-19 segundo as definições dos sistemas e com idades entre 18 e 80 anos.

Determinação do risco de morte

O risco de morte geral no ano de 2019 foi calculado pela razão entre o número de óbitos obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) no ano de 2019 na faixa etária entre 18 e 80 anos e a projeção populacional do IBGE para o mesmo período e faixa etária. A escolha do ano de 2019 se deu pelo fato de que este ser o último ano cujos dados encontram-se completos no SIM e por não incluir mortes por COVID-19, possibilitando, assim, a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de mortes de pacientes por COVID-19 ocorridos no curso da doença obtidos no e-SUS e o número total de casos ambulatoriais

obtidos na mesma base. O risco foi estratificado por idade e foram geradas as tabelas para as distribuições de probabilidade a serem utilizadas na análise de sensibilidade do modelo econômico.

O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de óbitos ocorridos entre pacientes internados por COVID-19 obtidos na base SIVEP-Gripe e o total de casos internados obtidos na mesma base. Devido à incompletude dos dados utilizados, foi atribuído o valor 0,5 às estimativas faltantes a fim de possibilitar a estimação dos parâmetros da distribuição de probabilidades a serem empregadas na análise de sensibilidade.

Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de pacientes com COVID-19 hospitalizados registrados no SIVEP-Gripe e o número total de casos de COVID-19 obtidos a partir do e-SUS e SIVEP-Gripe.

O risco de internação em unidades de tratamento intensivo foi estimado pela razão entre o número de casos submetidos a tratamentos intensivos no curso da doença obtidos a partir do SIVEP-Gripe e o total de casos internados em enfermaria obtidos a partir da mesma base de dados.

Determinação do número de dias de hospitalização

A partir da base de dados do SIVEP-Gripe é possível identificar o tipo de cuidado recebido pelo paciente durante a internação e a duração em dias de cada tipo de cuidado e, desta forma, determinar o número de dias de hospitalização por tipo de cuidado dos casos registrados na base. Para isso foram consideradas as seguintes variáveis: data de internação, data de internação em unidade de tratamento intensivo, data de alta da unidade de tratamento intensivo, data de alta hospitalar e óbito. A duração em dias da internação foi calculada da seguinte forma:

- Tempo de internação em enfermaria: número de dias entre a data de internação e a data de alta ou óbito;
- Tempo de hospitalização até internação em unidade de tratamento intensivo: número de dias entre as datas de admissão hospitalar e internação em unidade de tratamento intensivo;
- Tempo de internação em unidade de tratamento intensivo: número de dias entre as datas de admissão e alta da unidade de tratamento intensivo ou óbito;
- Tempo de internação após alta da unidade de tratamento intensivo: número de dias entre a data de alta da unidade de tratamento intensivo e a alta hospitalar ou óbito.

A partir dos tempos individuais calculados foram obtidas as médias e desvio-padrão para os tempos calculados para utilização no modelo de microssimulação.

População

A população considerada na simulação incluiu pacientes com idade maior ou igual a 18 anos.

Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde com foco de financiamento nas três esferas de governo.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de 365 dias considerando o caráter agudo da infecção do vírus e o tempo de pandemia até o momento. Não foi adotada taxa de desconto no modelo dado o horizonte temporal de apenas um ano.

Comparador

A coorte de pacientes que fizeram uso do medicamento foi comparada ao cuidado padrão.

Custos

Todos os custos utilizados na análise basearam-se na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) ajustados por meio da multiplicação por um fator de correção igual a 2,8 já que os valores dos procedimentos no SIGTAP refletem apenas os custos da esfera federal.

Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi estimado pelo valor do procedimento consulta ambulatorial obtido no SIGTAP que é de R\$ 10,00, multiplicado pelo fator de correção de 2,8, totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para Covid.

Custos das diárias hospitalares

O custo das diárias hospitalares em enfermaria foi baseado no valor do procedimento SIGTAP código 03.03.01.022-3 que é de R\$ 1.500,00. O custo das diárias em CTI foi baseado no valor do procedimento SIGTAP código 08.02.01.029-6 que é de R\$ 1.600,00. Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção 2,8 e, no caso do CTI, pela mediana de tempo de internação em CTI.

Custos da diálise

O custo da diálise considerou o valor do procedimento hemodiálise no SIGTAP código 03.05.01.010-7 de R\$ 194,20 somado ao valor do procedimento de complemento de hemodiálise para Covid do SIGTAP código 03.05.01.022-0 de R\$ 71,21. O valor resultante foi ajustado pelo fator de correção de 2,8. O custo final considerou que 5% dos pacientes internados fariam três sessões de hemodiálise o que resultou em um custo médio de R\$ 111,47. O cálculo realizado está apresentado na aba “diálise” da planilha de AIO.

A estimativa de que 5% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 fazem diálise foi obtida a partir de uma revisão sistemática com meta-análise a respeito da ocorrência de injúria renal em pacientes com COVID-19 (53).

Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram calculados por tipo de internação (enfermaria ou unidade de tratamento intensivo). Foram considerados os valores dos exames conforme tabela SIGTAP, multiplicados pelo fator de correção 2,8, e a estimativa da média do número de exames realizados (Tabela 9). A frequência de realização de exames foi estimada independentemente de fatores de risco individuais, assumindo-se o pressuposto de que alguns seriam realizados diariamente e outros apenas uma vez durante a internação. Os custos dos exames laboratoriais estimados para internações em enfermaria e unidade de tratamento intensivo foram R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08, respectivamente. Os cálculos detalhados são apresentados na aba “ExLab” da planilha de AIO.

Tabela 9. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	Valor SIGTAP (R\$)	Frequência de realização	
		Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	único	único
ALT (TGP)	2,01	único	único
AST (TGO)	2,01	único	único
Cálcio	1,85	diário	diário
CK-MB	4,12	único	único
Creatinina	1,85	diário	diário
LDH	3,68	diário	diário
Ferritina	15,59	único	único
Gama-gt	3,51	único	único
Gasometria	15,65	diário	diário
Glicemia	1,85	diário	diário
Hemocultura	11,49	único	único
Hemograma	4,11	diário	diário
Magnésio	2,01	diário	diário
Potássio	1,85	diário	diário
PRO-BNP	27	único	único
Proteína C-reativa	2,83	diário	diário
Sódio	1,85	diário	diário
Troponina	9	único	único
Ureia	1,85	diário	diário

Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram calculados de acordo com o tipo de internação e foram obtidos considerando-se os valores dos respectivos procedimentos no SIGTAP multiplicados pelo fator de correção de 2,8 e a estimativa do número médio de exames realizados (Tabela 10).

O número médio de tomografias de tórax por internação foi estimado pela razão entre o número de exames realizados obtidos no site do DATASUS e o número de internações obtidos da mesma forma. No período de análise foram realizadas 325.541 tomografias e 1.029.684 internações.

O número médio de radiografias de tórax por internação foi estimado pela razão entre o número de exames realizados obtidos no site do DATASUS e o número de internações obtidos da mesma forma. Para internações em unidades de tratamento intensivo foi utilizado o pressuposto de um exame de radiografia por dia.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou Doppler venoso de membros inferiores. Assim, adotou-se o pressuposto de que cada paciente internado em enfermaria ou unidade de tratamento intensivo realizariam em média 0,3 e 0,7 exames ecocardiogramas, ECG e Doppler venoso por paciente, respectivamente, independentemente de fatores de risco individuais.

Os custos dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo foram estimados em R\$ 209,63 e R\$ 552,75, respectivamente. Os cálculos detalhados são apresentados na aba “Imagem” da planilha de AIO.

Tabela 10. Parâmetros utilizados para cálculo do custo dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo.

Procedimento	Valor (R\$)	Número médio de exames por paciente	
		Enfermaria	Unidade de tratamento intensivo
Tomografia de tórax	136,41	0,3	0,3
Ecocardiograma	39,94	0,3	0,7
Raio-X tórax	9,5	0,7	10
Eletrocardiograma	5,15	0,3	0,7
Doppler venoso de MMII	39,6	0,3	0,7

Custos dos casos de Covid sem internação hospitalar

O custo estimado para tratamento ambulatorial dos pacientes com COVID-19 foi estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico). O cálculo está apresentado na aba “Infecção Leve” da planilha de AIO.

Custos dos casos de Covid com internação em enfermaria

O custo estimado para tratamento dos pacientes com COVID-19 com necessidade de internação hospitalar apenas em enfermaria foi estimado em R\$ 6.358,76 por dia por paciente (somatório dos custos da diária hospitalar, diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo detalhado está apresentado na aba “InfecçãoEnfermaria” da planilha de AIO.

Custos dos casos de Covid com internação em unidade de tratamento intensivo

Os casos de infecção por Covid com necessidade de terapia intensiva obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 51.467,30 (custo das diárias em CTI somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoCTI” da planilha de AIO.

Custos da Intervenção

O custo do tratamento com REGN-COV2 utilizado foi aquele proposto pelo demandante, ou seja R\$ 6946,80 acrescido do valor de infusão de R\$309,73 ajustado pelo fator de correção de 2,8, resultando em custo total de R\$7814,04 por paciente tratado. Embora a administração do medicamento deva ser realizada em ambiente hospitalar, os custos referentes ao transporte dos pacientes não foram considerados.

A intervenção isolada, sem computar os benefícios, totaliza para 150.000 doses o valor de cerca de 1 bilhão (R\$ 1.172.106.000).

Utilidade

A efetividade do tratamento foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O impacto na qualidade de vida e as utilidades dos diferentes quadros causados pela COVID-19 ainda não foram publicados na população brasileira. Por isso, no modelo econômico foram adotados valores de utilidades observados na população americana infectada pelo SARS de acordo com a gravidade da doença. Para pacientes assintomáticos foi considerada a utilidade média da população geral brasileira que é 0,88, a qual se reduziu progressivamente para 0,833 no caso de pacientes com sintomas leves, 0,500 para pacientes internados em enfermaria e CTI e 0 no caso de óbito (7,8).

Atualmente, há informações limitadas sobre o impacto e prevalência de sintomas pós-COVID-19 após a alta hospitalar. Em uma amostra de 100 sobreviventes avaliados de 4 a 8 semanas após a alta, utilizando uma versão telefônica EQ-5D-5L no Reino Unido, observou-se redução na qualidade de vida, em valores médios de -0,061 e -0,155 após alta da enfermaria e de unidade de tratamento intensivo, respectivamente. Para estes pacientes a utilidade média pós alta hospitalar foi de 0,724 no caso dos pacientes internados em enfermaria e 0,693 no caso de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (8). Esses valores foram utilizados no modelo pressupondo-se um período de duração de seis meses após o qual a utilidade volta a ser igual à média da população brasileira.

Eficácia

Como parâmetros de eficácia do modelo de custo-utilidade foram utilizados os do ensaio clínico de fase 3.

Resultados da análise de custo efetividade

Foram simulados 150.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem o medicamento. O custo incremental médio, do uso do medicamento gerou uma economia de R\$3.063,64 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de QALY de 0,41 ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi dominante de -R\$7.096,80 /QALY. A Tabela 11 resume esses resultados.

Tabela 11. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento REGNcov-2.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	13.294,36	0,4			
REGNCOV-2	10.230,75	0,81	-3.063,64	0,41	-7.496,8 (dominante)

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

As distribuições de probabilidade inseridas possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística em que o modelo com 1.000 pacientes foi simulado por 1.000 vezes. O RCEI médio resultante dessas 1.000 simulações foi igual a - R\$ 7.577,27/QALY. O gráfico de dispersão resultante (Figura 4) demonstra que 100% das simulações ficaram no quadrante dominante (*cost-saving*).

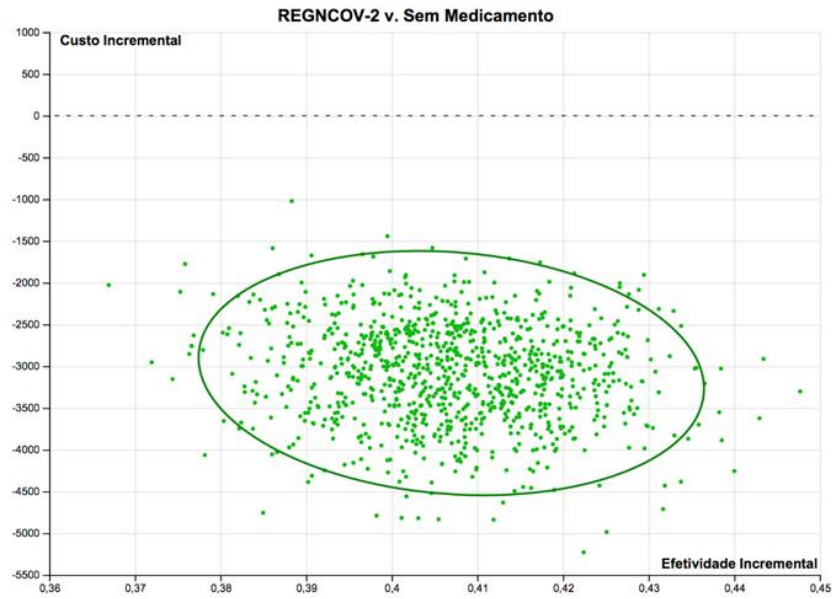


Figura 4. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do REGN-CoV-2.

7.2 Análise de impacto orçamentário

A seguir são apresentados os parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário da incorporação do casirivimabe/imdevimabe bem como os resultados obtidos considerando-se um horizonte temporal de 5 anos.

Custos

Nesta análise foram considerados os custos relativos ao tratamento ambulatorial e hospitalar dos pacientes, incluindo custos de exames laboratoriais, de exames de imagem, de diálise e o custo da intervenção. A descrição dos custos é apresentada na secção 7.1, sobre análise de custo-utilidade.

O total dos custos estimados de uma internação em enfermaria por infecção por Covid-19 foi de R\$ 6.228,76 (tabela 12).

Tabela 12. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.

Custos	Valor unitário (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)
Diária enfermaria	300,00	2,8	5.040,00
Diálise	111,47	NA	111,47
Ex. Laboratorial	867,66	NA	867,66
Imagem	209,62	NA	209,62
Total			6.228,76

O total dos custos estimados de uma internação em unidade de tratamento intensivo por infecção por Covid-19 foi de R\$ 51.363,90 (Tabela 13).

Tabela 13. Estimativa dos custos da internação em unidade de tratamento intensivo.

Custos	Valor unitário (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)
Diárias em CTI	1.600,00	2,8	49.280,00
Diálise	111,47	NA	111,47
Exames laboratoriais	1.393,08	NA	1.393,08
Exames de imagem	579,35	NA	579,35
Total			51.363,90

O custo do tratamento foi estimado em R\$ 7.814,04, sendo R\$ 6.946,80 o custo da aquisição do medicamento e R\$ 867,24 (R\$ 309,73 x 2,8) o custo referente à infusão.

População

Para estimativa do impacto orçamentário, foi adotado um cenário onde apenas os pacientes idosos e imunodeprimidos seriam candidatos ao tratamento, o que corresponde a 30% dos infectados segundo dados do e-SUS. Com base no dia 25 de outubro de 2021, a média de casos novos diários nos últimos sete dias foi de 12.319 casos. Assim, estimou-se um total de 110.871 candidatos ao tratamento no próximo mês ($12.319 \times 30\% \times 30 \text{ dias}$).

Pressupondo uma queda constante no número de casos de Covid-19 para os próximos meses, calculou-se uma queda de 508 casos diários com base na média de sete dias do número de casos diários observada em 19 de junho de 2021 (77.328 casos diários), momento quando observa-se o início do declínio na taxa de infecção diária (figura 5), e do número de casos diários em 25 de outubro de 2021 (12.379 casos diários). Esse número (508 casos diários a menos por dia) corresponde a 0,66% do número de casos observados em 19 de junho e tal taxa foi utilizada de forma constante para estimar a redução do número de casos diários.

Sobre este valor incidu o *market share*, que foi estimado através de um painel de especialistas, como sendo de 20% no primeiro mês, aumentando 5% mensalmente até estabilizar em 35%. Por fim, adotou-se o pressuposto de um número constante de casos diários a partir do 12º mês de seguimento (tabela 14).



Estatísticas do coronavírus (COVID-19)

...



Figura 5. Data estimada do início da redução de casos de infecções diárias por Covid-19 no Brasil usada no modelo de impacto orçamentário. Fonte: [search results - casos covid brasil](#)

Tabela 14. Estimativa mensal do número de pacientes candidatos ao tratamento com casirivimabe/imdevimabe no Brasil.

Período	Candidatos ao tratamento	Market share	Total medicados
Mês 1	110.871	20%	22.174
Mês 2	89.025	25%	22.256
Mês 3	71.484	30%	21.445
Mês 4	57.399	35%	20.090
Mês 5	46.089	35%	16.131
Mês 6	37.008	35%	12.953
Mês 7	29.716	35%	10.401
Mês 8	23.861	35%	8.351
Mês 9	19.159	35%	6.706
Mês 10	15.384	35%	5.384
Mês 11	12.353	35%	4.324
Mês 12	9.919	35%	3.472
Ano 2	9.919	35%	3.472
Ano 3	9.919	35%	3.472
Ano 4	9.919	35%	3.472
Ano 5	9.919	35%	3.472

Assim, estimou-se que, no primeiro ano, seriam medicados 153.687 pacientes (soma dos casos do mês 1 ao mês 12) e a partir do segundo ano, 41.660 pacientes ao ano ($3.472 \cdot 12$ meses).

Para estimativa do custo anual do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, foi aplicado o risco de internação hospitalar por Covid-19 de 57,57%, risco observado na população idosa com mais de 75 anos na base de dados do SIVEP. Esta população foi escolhida como pressuposto de referência por apresentar um elevado risco de internação hospitalar, assim como seria esperado para um subgrupo de idosos e imunodeprimidos. Dentre os internados, estes foram subdivididos entre internação em enfermaria (61%) e CTI (39%), conforme estudo de Ranzani e colaboradores (5).

Ao aplicar os custos das internações em enfermaria e CTI ao total de pacientes internados, observamos um custo no cenário base de aproximadamente 2,1 bilhões de reais (tabela 15) no primeiro ano e de 572 milhões de reais a partir do segundo ano (tabela 16).

Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, no primeiro ano.

Sem intervenção	N/Probabilidades	Custos
Número total	153.687	NA
Probabilidade de internar	57,67%	SIVEP-ESUS
Probabilidade de enfermaria	61,00%	R\$ 336.758.225,10
Probabilidade CTI	39,00%	R\$ 1.775.453.303,24
Total		R\$ 2.112.211.528,35

Tabela 16. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, a partir do segundo ano de incorporação.

Sem intervenção	N/Probabilidades	Custos
Número total	41.660	NA
Probabilidade de internar	57,67%	SIVEP-ESUS
Probabilidade de enfermaria	61,00%	R\$ 91.284.934,74
Probabilidade CTI	39,00%	R\$ 481.271.508,30
Total		R\$ 572.556.443,04

Para estimativa do impacto orçamentário com o uso do Regn-CoV-2, foi utilizada a eficácia de redução de internação (RR 0,296), observando-se uma economia no primeiro ano de R\$ 385.761.646,44 (tabela 17) e a partir do segundo ano uma economia anual de R\$ 104.568.275,09 (tabela 18).

Tabela 17. Estimativa de custos do cenário com uso do Regn-CoV-2, no primeiro ano.

Com intervenção	N/Probabilidades	Custos
Total a internar com intervenção	26.235	NA
Probabilidade de enfermagem	61%	99.680.434,63
Probabilidade CTI	39%	525.534.177,76
Custo da intervenção		1.200.915.704,14
Total		1.726.449.881,90

Tabela 18. Estimativa de custos do cenário com uso do Regn-CoV-2, a partir do segundo ano.

Com intervenção	N/Probabilidades	Custos
Total a internar com intervenção	7.111	NA
Probabilidade de enfermagem	61%	27.020.340,68
Probabilidade CTI	39%	142.456.366,46
Custo da intervenção		325.531.801,49
Total		467.988.167,95

Considerando os cenários acima, o uso do Regn-CoV-2 levaria a uma economia em cinco anos estimada em R\$ 804.034.746,80.

Análise de sensibilidade

Para análise de pior e melhor cenários foi considerado o intervalo de confiança da eficácia na redução de internação hospitalar. No pior cenário, haveria um impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 631.774.515,74 e no melhor cenário, uma economia de R\$ 1.422.024.816,00.

Para o cenário de eficácia intermediária, variando apenas o *market share*, um *market share* conservador, de 10% levaria a uma economia no IO em cinco anos de R\$ 131.092.179,38, enquanto um *market share* agressivo de 50% levaria a uma economia de R\$ 1.252.993.897,43.

8. ACEITABILIDADE

O medicamento necessita infusão em unidades de saúde, para pacientes com diagnóstico confirmado, em uma janela de tempo curta. O fabricante ofertou 4 testes de antígenos para cada tratamento adquirido.

Outra dificuldade é que o medicamento é indicado para pacientes com doença leve, o que pode representar uma barreira para adesão ao tratamento, em especial em idosos.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Para realização do tratamento é necessário que o medicamento seja administrado por via parenteral em unidade de saúde, o que demanda a disponibilidade de infraestrutura e recursos humanos capacitados para garantir a administração correta e segura em ambiente de isolamento respiratório.

10. ASPECTOS ÉTICOS

A depender do público-alvo elegível ao tratamento, que pode ter tamanho expressivo considerando-se as características demográficas e epidemiológicas da população brasileira, a disponibilidade do medicamento pode não ser suficiente para atender a demanda, gerando problemas de acesso e equidade. Frente a este desafio foram selecionadas para o cálculo do impacto orçamentário as duas populações nas quais o risco de falha da vacina é maior: idosos e imunodeprimidos.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, agência de ATS da Inglaterra, *National Institute of Health (NIH)*, sistema de saúde dos Estados Unidos, do governo australiano, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá, da agência europeia EUnetHTA e da Organização Mundial da Saúde, consultadas, foram:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

De acordo com a diretrizes do NICE, o medicamento casirivimabe/imdevimabe é recomendado para pacientes hospitalizados que atendam aos seguintes critérios: diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR ou achados radiológicos, que estejam hospitalizados especificamente para o manejo dos sintomas agudos da COVID-19, possuam sorologia negativa para os anticorpos anti-Spike contra o SARS-CoV-2, idade a partir de 50 anos ou entre 12 e 49 desde que imunocomprometidos. A dose recomendada é de 2400 mg (casirivimabe 1200 mg + imdevimabe 1200) por via intravenosa. As diretrizes alertam que o uso do medicamento para pacientes hospitalizados é off-label (26).

National Institute of Health (NIH) – Estados Unidos

As diretrizes do NIH-US preveem o uso do casirivimabe/imdevimabe para tratamento da COVID-19 para o tratamento de pacientes diagnosticados laboratorialmente com doença leve a moderada, não hospitalizados e que apresenta, alto risco de progressão para doença grave. Para estes pacientes, a dose preconizada é de 1200 mg (casirivimabe 600 mg + imdevimabe 600) por via intravenosa. A via subcutânea pode ser usada em situações em que a infusão venosa não é viável ou retardaria o início do tratamento. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, em até 10 dias a partir do início dos sintomas, atualmente o tratamento não está autorizado para pacientes hospitalizados.

A diretriz também prevê o uso para profilaxia após exposição para indivíduos expostos à alto risco de infecção ou de agravamento da doença caso infectados (27).

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2020 – Australian Guidelines

De acordo com as diretrizes australianas o uso do casirivimabe/imdevimabe pode ser considerado em pacientes com sorologia negativa para SARS-CoV-2 hospitalizados com COVID-19 moderada a grave e dose recomendada é de 8000 mg IV (4000 mg casirivimabe + 4000 mg imdevimabe diluídos em 250 ml de soro fisiológico). O uso em crianças e adolescentes a partir de 12 anos de idade hospitalizados de alto risco para a progressão da doença pode ser considerado. A diretriz recomenda contra o uso em pacientes soropositivos assim bem como em pacientes ambulatoriais com doença leve a moderada (28).

Organização Mundial de Saúde

De acordo com as diretrizes *The WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline*, o casirivimabe/imdevimabe é recomendado para o tratamento de pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve à moderada que possuam alto risco de progressão à doença grave. A diretriz também recomenda o medicamento para o tratamento de pacientes com COVID-19 em estado grave ou crítico que tenham sorologia negativa para o SARS-CoV-2. O tratamento deve ser realizado em conjunto com a terapia padrão contendo corticoides e inibidores da interleucina-6 (29).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A agência canadense publicou em fevereiro de 2021 relatórios de ATS sobre o uso dos anticorpos casirivimab/imdevimabe no tratamento da COVID-19. Esta incluiu apenas os resultados da análise interina com 275 pacientes que participaram das fases 1 e 2 do NCT04425629 (54).

European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) – Europa

Em maio de 2021 a agência *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* publicou uma revisão colaborativa rápida que incluiu além dos resultados da análise interina das fases 1 e 2, alguns dos resultados da

fase 3 que foram divulgados pela empresa Regeneron Pharmaceuticals em nota à imprensa de março de 2021 (55). Não foram identificadas versões mais recentes destes relatórios ou recomendações atualizadas destas agências após a publicação dos resultados da fase 3 do NCT04425629.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com doença leve à moderada casirivimabe/imdevimabe reduz o risco de hospitalização e a duração dos sintomas (certeza de evidência moderada), porém este benefício ocorre apenas entre pacientes que apresentam fatores de risco para agravamento da doença e, portanto, esta intervenção deve limitar-se a esta população.

Com o avanço da vacinação no país, é esperado que a demanda pelo medicamento se estabilize. No entanto, a emergência de novas variantes do SARS-CoV2, capaz de alterar a efetividade das vacinas atualmente disponíveis, pode afetar, principalmente, indivíduos com idades mais avançadas ou que possuem outros fatores de risco. Para estes casos, o tratamento com casirivimabe/imdevimabe poderia ser potencialmente benéfico. Além disso, a implementação do tratamento apresenta desafios logísticos já que precisam ser realizados em unidade de saúde.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 103ª reunião ordinária, realizada no dia 11 de novembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença. Esta recomendação foi justificada pelas limitações dos estudos publicados, pela curta janela entre o início dos sintomas e a realização de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação da tecnologia na prática clínica.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

14. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Paineis coronavírus Brasil. [Internet]. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>
3. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. abril de 2021;9(4):407–18.
4. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 7 de maio de 2020;382(19):1851–2.
5. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 18 de novembro de 2020;7(4):365–72.
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, organizador. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2020;NEJMcp2009575
7. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid re-positive patients: A literature review. *J Med Virol*. 5 de setembro de 2020;jmv.26491.
8. Laferl H, Kelani H, Seitz T, Holzer B, Zimpernik I, Steinrigl A, et al. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. *Infection* [Internet]. 6 de outubro de 2020 [citado 7 de outubro de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-020-01530-4>
9. McKie AM, Jones TPW, Sykes C. Prolonged viral shedding in an immunocompetent patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. outubro de 2020;13(10):e237357.
10. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper respiratory tract levels of SARS-CoV-2 RNA and duration of viral RNA shedding do not differ between patients with mild and severe/critical COVID-19. *J Infect Dis*. 6 de outubro de 2020;jiaa632.
11. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 13 de julho de 2020;
12. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of regen-covtm (casirivimab with imdevimab). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/145611/download>. Acesso em abril de 2021.
13. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). [Internet]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado uso emergencial de anticorpos para tratamento de COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19>. Acesso em abril de 2021.
15. Regeneron Pharmaceuticals. UK authorizes regeneron antibody cocktail to prevent and treat acute COVID-19 infection.[Internet]. <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/uk-authorizes-regeneron-antibody-cocktail-prevent-and-treat>
16. European Medicines Agency EMA receives application for marketing authorisation for Ronapreve (casirivimab / imdevimab) for treatment and prevention of COVID-19. [Internet]. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-marketing-authorisation-ronapreve-casirivimab-imdevimab-treatment>).

17. Food and Drug Administration FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19>).
18. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Decision Summary of Product Characteristics for Ronapreve. [Internet] (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-ronapreve/summary-of-product-characteristics-for-ronapreve>)
19. Italian Medicines Agency. Definition of optimal use of anti COVID-19 monoclonal antibodies. [Internet] <https://www.aifa.gov.it/en/-/definizione-delle-modalit%C3%A0-ottimali-d-uso-degli-anticorpi-monoclonali-anti-covid-19>).
20. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 17 de dezembro de 2020;384(3):238–51.
21. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 29. doi: 10.1056/NEJMoa2108163. Epub ahead of print. PMID: 34587383.
22. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martínez JP, Kum E, Qasim A et al Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Sep 23;374:n2231. doi: 10.1136/bmj.n2231.
23. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F et al Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, Burhan E, Bausch FJA living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. Update in: *BMJ*. 2020 Nov 19;371:m4475. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n860. Update in: *BMJ*. 2021 Jul 6;374:n1703. Update in: *BMJ*. 2021 Sep 23;374:n2219. PMID: 32887691.
24. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 2;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2
25. Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug 30:101102. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101102. Epub ahead of print
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 NICE guideline [NG191]. [Internet] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
27. National Institute of Health (NIH) United States. COVID-19 Treatment Guidelines. [Internet]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>
28. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2020 . *Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19*. [Internet]. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/rec/jDJvdD>
29. WHO. World Health Organization. The WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline. [Internet] (<https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>)
30. Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Pescarini J, Júnior JB, Machado TM. Influence of age on the effectiveness and duration of protection in Vaxzevria and CoronaVac vaccines. [Internet]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.21.21261501v2.full.pdf+html>
31. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. [Internet]. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02261-8>

32. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med.* 2021 Sep;9(9):999-1009. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00220-4. Epub 2021 Jul 2.
33. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P et al Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1322-1329. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220626. Epub 2021 Aug 6.
34. Kappelman MD, Weaver KN, Bocchieri M, Firestine A, Zhang X, Long MD; PREVENT-COVID Study Group. Humoral Immune Response to Messenger RNA COVID-19 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1340-1343.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.016. Epub 2021 Jun 15.
35. Speer C, Benning L, Töllner M, Nussbag C, Kälble F et al. Neutralizing antibody response against variants of concern after vaccination of dialysis patients with BNT162b2. *Kidney Int.* 2021 Sep;100(3):700-702. doi: 10.1016/j.kint.2021.07.002. Epub 2021 Jul 12.
36. Espi M, Charmetant X, Barba T, Koppe L, Pelletier C et al. The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):928-936. doi: 10.1016/j.kint.2021.07.005.
37. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera MDM, Marcos MÁ et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2021 Oct;78(4):571-581. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.002. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34174364; PMCID: PMC8223037.
38. Strengert M, Becker M, Ramos GM, Dulovic A, Gruber J et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine.* 2021 Aug;70:103524. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103524. Epub 2021 Aug 12.
39. Rodríguez-Espinosa D, Broseta JJ, Maduell F, Bedini JL, Vera M. Humoral response of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2021 Aug;100(2):476-477. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.018. Epub 2021 May 31.
40. Cohen DE, Sibbel S, Marlowe G, Bludorn K, Miller D et al. Antibody Status, Disease History, and Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Patients on Chronic Dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug;32(8):1880-1886. doi: 10.1681/ASN.2021030387. Epub 2021 Jul 2.
41. Attias P, Sakhi H, Rieu P, Soorkia A, Assayag D et al. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1490-1492. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.009. Epub 2021 Apr 20.
42. Bachelet T, Bourdenx JP, Martinez C, Mucha S, Martin-Dupont P et al. Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in dialysis patients: Integrating anti-SARS-CoV-2 Spike-Protein-RBD antibody monitoring to manage dialysis centers in pandemic times. *PLoS One.* 2021 Oct 5;16(10):e0257646. doi: 10.1371/journal.pone.0257646.
43. Addeo A, Shah PK, Bordry N, Hudson RD, Albracht B et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021 Aug 9;39(8):1091-1098.e2. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.009. Epub 2021 Jun 18.
44. Mrak D, Tobudic S, Koblichke M, Graninger M, Radner H et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1345-1350. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220781. Epub 2021 Jul 20.
45. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1355-1356. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220408. Epub 2021 May 6.
46. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Aug;27(8):1173.e1-1173.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.028. Epub 2021 May 3.

47. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021 Jun 15;6(60):eabj1031. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1031.
48. Korth J, Jahn M, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses*. 2021 Apr 25;13(5):756. doi: 10.3390/v13050756.
49. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2703-2705. doi: 10.1038/s41375-021-01270-w. Epub 2021 May 13.
50. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021 Jul 30;11(7):136. doi: 10.1038/s41408-021-00528-x.
51. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, Bouquet L, Fofana D et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021 Aug 10;11(8):142. doi: 10.1038/s41408-021-00534-z.
52. Maria Angelica Borges dos Santos – ENSP/FIOCRUZ, Marina Ferreira de Noronha – ENSP/FIOCRUZ, Raulino Sabino da Silva – ENSP/FIOCRUZ. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional [Internet]. Disponível em: http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
53. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, organizador. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2020;NEJMcp2009575.
54. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Casirivimab-Imdevimab for COVID-19: Evidence Review and Appraisal. [Internet]. <https://covid.cadth.ca/treatment/casirivimab-imdevimab-for-covid-19-evidence-review-and-appraisal/>
55. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid Collaborative Review CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB (REGN-COV2) FOR THE TREATMENT OF COVID-19. Project ID: PTRCR19. [Internet]. <https://www.eunetha.eu/ptrcr19/>

